

**SUPPLÉMENT  
SPÉCIAL  
D'ACTUALITÉ  
DERMATOLOGIQUE  
AU CANADA**

# **OBSERVATIONS ET PERSPECTIVES SUR LE TILDRAKIZUMAB**

**ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE POUR  
LES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS  
EN PLAQUES D'INTENSITÉ MODÉRÉE OU  
GRAVE : RECENSION FONDÉE SUR DES  
DONNÉES PROBANTES**

Alim R. Devani, MD, FRCPC  
Vimal H. Prajapati, MD, FRCPC

**TILDRAKIZUMAB CHEZ LES PATIENTS  
ATTEINTS D'UN SYNDROME  
MÉTABOLIQUE : UNE APPROCHE  
NOVATRICE**

Parbeer Grewal, MD

## À PROPOS DE L'AUTEURE

Melinda Gooderham, MSc, MD, FRCPC

Directrice médicale, chercheuse sur la santé de la peau, professeure adjointe de recherche médicale sur les probabilités, Université de Queen's.



## L'ÈRE DE LA PROTÉINE IL-23 : PRÉSENTATION DU TILDRAKIZUMAB

Le ciblage de la sous-unité p19 de l'interleukine (IL)-23 a été une percée majeure dans la prise en charge du psoriasis sur plaque en raison de l'efficacité et de l'innocuité au long cours de ce mécanisme d'action. Le présent supplément passera en revue les données pivots du programme de développement du tildrakizumab, soit reSURFACE-1 et reSURFACE-2. Le Dr Devani et le Dr Prajapati présentent une analyse exhaustive, fondée sur des données probantes des essais pivots, notamment des analyses ponctuelles axées sur des sous-groupes spécifiques de patients, l'interruption et la réinstauration du traitement, ainsi qu'une discussion sur la répartition des scores PASI selon la gravité de la morbidité. Au moyen d'une approche fondée sur les cas, le Dr Grewal discute également des avantages du traitement par tildrakizumab chez les patients qui présentent une comorbidité du syndrome métabolique.

Depuis la préparation de ce supplément, des mises à jour ont été présentées à la session de dernière heure de la réunion

virtuelle de l'EADV 2020. Plus précisément, les données concernant l'efficacité et l'innocuité sur cinq ans qui ont été obtenues dans le cadre des phases de prolongation au long cours du programme de l'essai clinique reSURFACE ont été présentées. Des réponses relatives selon le score PASI qui se sont maintenues à long terme ont été signalées, soit le score PASI 75 chez 89 % des sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg, le score PASI 90 chez 66 % de ces sujets et le score PASI 100 chez 33 % de ces sujets. Les données absolues les plus significatives sur le plan clinique ont également été présentées, notamment une réduction < 5 du score PASI à 5 ans chez 89 % des sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg, une réduction < 3 du score PASI chez 79 % de ces sujets et une réduction < 1 chez 48 % de ces sujets, selon une analyse par imputation multiple.

D'autres données portant sur plus de 5 400 années-patients d'exposition au tildrakizumab ont également été présentées, dont de faibles taux de manifestations

indésirables apparues en cours de traitement (MIAT), soit 27 manifestations par 100 années-patients (AP), et le faible taux d'interruption du traitement en raison des MIAT, soit moins de 2 par 100 années-personnes. Les taux d'infection grave étaient faibles, soit 1,2 par 100 années-personnes, et les taux d'effets cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM), de malignité et d'hypersensibilité étaient tous inférieurs à 1 par 100 années-personnes. Autre nouveauté cette année : la présentation par Mease, et al., faite en mode virtuel dans le cadre de la conférence EULAR 2020, du programme de phase IIb sur le rhumatisme psoriasique, qui fait état d'une efficacité prometteuse qui devra être confirmée lors d'essais ultérieurs en phase III.

Bien que des patients atteints de maladies de la peau et des articulations puissent bénéficier des niveaux élevés de réponse aux inhibiteurs de l'IL-17 et de la gamme thérapeutique plus large des inhibiteurs du TNF (c'est-à-dire le traitement des patients

atteints de maladies de la peau, des articulations ou de l'intestin), les cliniciens doivent considérer que le traitement par IL-23 est également simple, pratique et sans danger. Le tildrakizumab nécessite 4 doses par an après la dose d'attaque. Il a été prouvé qu'il est à la fois efficace et sûr à long terme. Par ailleurs, les données montrent que le ciblage de l'IL-23 est également efficace pour le traitement des patients atteints de maladies des articulations et de l'intestin, alors que d'autres programmes étudient l'inhibition de l'IL-23 chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et de maladies inflammatoires de l'intestin. Compte tenu de la nature chronique du psoriasis en plaques, ces données concernant le maintien de l'efficacité et de la sécurité sur une période de cinq ans, sont des ajouts importants aux connaissances médicales, bien qu'elles aient été publiées tardivement, car elles permettent ainsi aux cliniciens de prendre des décisions éclairées lorsqu'ils choisissent le traitement approprié pour leurs patients.

## À PROPOS DES AUTEURS

### Alim R. Devani, MD, FRCPC

Le Dr Devani a effectué sa résidence en dermatologie à l'Université de l'Alberta, obtenant le titre de dermatologue agréé au Canada et aux États-Unis. Le Dr Devani a reçu cinq prix importants; il a rédigé un chapitre de manuel; publié dix manuscrits évalués par des pairs en format imprimé ou électronique; et fait des présentations dans le cadre de nombreuses réunions scientifiques régionales et nationales. Il exerce actuellement au Skin Health and Wellness Centre et à l'Institut de recherche en dermatologie. Le Dr Devani mène également des essais cliniques avec des adultes et des enfants et est le co-créateur de *The Dermatology Philosophy*, ainsi que le co-fondateur et codirecteur du Dermatology Learning Institute, du Dermatology Research Institute et de Dermphi Therapeutics. Il est expert dans les domaines de l'acné, de la dermatite atopique, du psoriasis, du cancer de la peau et du vieillissement. psoriasis, skin cancer, and anti-aging.



### Vimal H. Prajapati, MD, FRCPC

Le Dr Prajapati est professeur adjoint d'enseignement clinique à l'Université de Calgary, co-créateur de *The Dermatology Philosophy*, ainsi que co-fondateur et co-directeur du Skin Health & Wellness Centre, du Dermphi Centre, du Dermatology Learning Institute, du Dermatology Research Institute, de Dermphi Therapeutics, and du D&P Commercial Group. En outre, il a lancé plusieurs initiatives de sous-spécialité, notamment des cliniques multidisciplinaires pour la morphee pédiatrique, la sclérodermie pédiatrique et le psoriasis pédiatrique à Calgary, des cliniques de prise en charge rapide pour le psoriasis et de l'eczéma à Calgary, ainsi que des cliniques rurales de proximité pour le psoriasis et l'eczéma à Medicine Hat.



# ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS EN PLAQUES D'INTENSITÉ MODÉRÉE OU GRAVE : RECENSION FONDÉE SUR DES DONNÉES PROBANTES

## Introduction

Le tildrakizumab est un anticorps monoclonal qui se lie de manière spécifique à la sous-unité p19 de l'interleukine-23 (IL-23). Il a été homologué dans plusieurs pays pour le traitement des adultes atteints d'une forme chronique de psoriasis en plaques, d'intensité modérée ou grave. La dose standard est de 100 mg par injection sous-cutanée, aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines par la suite, bien qu'une dose de 200 mg administrée au même intervalle ait été homologuée dans quelques pays<sup>1,2</sup>.

Le présent article a pour objet de passer en revue les données probantes actuellement disponibles concernant le recours au tildrakizumab pour le traitement des adultes atteints d'une forme chronique de psoriasis en plaques, d'intensité modérée ou grave. L'analyse détaillée se limitera aux études pivots et aux analyses a posteriori.

## Études pivots

Dans une étude pivot en phase IIb, le tildrakizumab a été comparé à un placebo<sup>3</sup>. Cette étude était la troisième partie d'un essai contrôlé à double insu et répartition aléatoire des sujets. Le critère d'évaluation principal était le score PASI 75 à la 16<sup>e</sup> semaine, tandis que les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient le score PASI 75 à la 12<sup>e</sup> semaine et à la 52<sup>e</sup> semaine, le score PASI 90 à la 16<sup>e</sup> semaine, le score PGA (amélioration selon l'évaluation globale par le médecin) à la 16<sup>e</sup> semaine et à la 52<sup>e</sup> semaine, le temps écoulé jusqu'à l'obtention du score PASI 75, et la variation moyenne de la mesure d'évalua-

tion de la qualité de vie (DLQI) à la 16<sup>e</sup> semaine. L'innocuité a été évaluée chez tous les participants selon le traitement administré.

En tout, 355 sujets ont été répartis aléatoirement (1:2:2:2:1) pour recevoir un traitement par tildrakizumab, à raison de 5 mg (n = 42), par tildrakizumab, à raison de 2 mg (n = 92), par tildrakizumab, à raison de 100 mg (n = 89), par tildrakizumab, à raison de 200 mg (n = 86) ou un placebo (n = 46)<sup>3</sup>. À la 16<sup>e</sup> semaine, les traitements par tildrakizumab, à raison de 5 mg, de 25 mg, de 100 mg et de 200 mg, se sont avérés plus efficaces qu'un placebo pour obtenir le score PASI 75 (soit respectivement 33 %, 64 %, 66 % et 74 %, comparativement à 4 %;  $p \leq 0,001$ ) et le score PGA 0/1 (soit respectivement 33 %, 58 %, 62 % et 74 %, comparativement à 2 %;  $p < 0,001$ ). Par ailleurs, à la 16<sup>e</sup> semaine, les traitements par tildrakizumab, à raison de 5 mg, de 25 mg, de 100 mg et de 200 mg, se sont avérés plus efficaces qu'un placebo pour obtenir le score PASI 90 (soit respectivement 25 %, 39 % et 52 %, comparativement à 2 %;  $p < 0,001$ ). De plus, la proportion de sujets ayant obtenu le score PASI 75 à la 12<sup>e</sup> semaine était beaucoup plus élevée ( $p \leq 0,001$ ) chez les patients traités par tildrakizumab, à raison de 5 mg (24 %), à raison de 25 mg (59 %), à raison de 100 mg (61 %) ou à raison de 200 mg (72 %); comparativement à ceux ayant reçu un placebo (4 %). Le temps médian pour obtenir le score PASI 75 chez les sujets traités par tildrakizumab était de 85 jours (25 mg), 84 jours (100 mg) et 57 jours (200 mg). Des améliorations de la mesure d'évaluation

de la qualité de vie (DLQI) ont été observées dans tous les groupes de sujets traités par tildrakizumab, comparativement à ceux ayant reçu un placebo. Plus de 90 % des sujets ayant répondu au traitement qui ont obtenu le score PASI 75 à la 16<sup>e</sup> semaine et qui ont poursuivi le traitement par tildrakizumab, à raison de 100 ou de 200 mg, ont conservé le score PASI 75 jusqu'à la 52<sup>e</sup> semaine. De plus, 96 % des sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg, et 93 % des sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg, ont maintenu le score PASI 75 à la 72<sup>e</sup> semaine, malgré l'interruption du traitement à la 52<sup>e</sup> semaine, alors que seulement 4 % (8/222) des 75 sujets ayant répondu au traitement qui ont obtenu le score PASI 75 à la 52<sup>e</sup> semaine ont fait une rechute.

En ce qui concerne l'innocuité, les manifestations indésirables qui ont été observées le plus souvent sont la nasopharyngite et les maux de tête<sup>3</sup>. La fréquence de manifestations indésirables graves était rare. Un patient traité par tildrakizumab, à raison de 100 mg, est décédé. Cette personne avait des antécédents de consommation abusive d'alcool. La cause du décès n'a pas été déterminée. Les manifestations indésirables présentant un intérêt particulier, comme les infections graves, les tumeurs malignes et les effets cardiaques indésirables majeurs, étaient rares.

Deux études pivots de phase III (reSURFACE 1 et reSURFACE 2) ont comparé le traitement par tildrakizumab à un placebo et à l'étanercept<sup>4</sup>. Ces deux études étaient des essais contrôlés, en double insu, à répartition aléatoire

des sujets en groupes parallèles. Chacune étude comportait trois parties. Dans les études reSURFACE 1 et reSURFACE 2, les paramètres primaires concomitants étaient le score PASI 75 et la réponse PGA (score de 0 ou 1 avec réduction du score de  $\geq 2$  par rapport au départ) à la 12<sup>e</sup> semaine, tandis que les principaux paramètres secondaires comprenaient le score PASI 90, le score PASI 100 et le DLQI 0/1 à la 12<sup>e</sup> semaine. Dans l'étude reSURFACE 2, le score PASI 75, la réponse PGA et la mesure DLQI à la 28<sup>e</sup> semaine étaient également des paramètres secondaires clés. L'innocuité a été évaluée chez tous les participants selon le traitement administré.

Dans l'étude reSURFACE 1 (n = 772), les sujets ont été répartis aléatoirement (2:2:1) pour recevoir un traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg (n = 308) ou à raison de 100 mg (n = 309), ou un placebo (n = 155)<sup>4</sup>. À la 12<sup>e</sup> semaine, les traitements par tildrakizumab, à raison de 200 mg ou de 100 mg, se sont avérés plus efficaces qu'un placebo pour obtenir le score PASI 75 (soit respectivement 62 % et 64 % comparativement à 6 %) le score PASI 100 (soit respectivement 14 % et 14 %, comparativement à 1 %), une réponse selon le score PGA (soit respectivement 59 % et 58 %, comparativement à

7 %) et la mesure DLQI 0/1 (soit respectivement 44 % et 42 %, comparativement à 5 %). Dans l'étude reSURFACE 2 (n = 1090), les sujets ont été répartis aléatoirement (2:2:2:1) pour recevoir un traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg (n = 314) ou à raison de 100 mg (n = 307), un placebo (n = 156) ou un traitement par étanercept, à raison de 50 mg deux fois par semaine (n = 313). À la 12<sup>e</sup> semaine, les traitements par tildrakizumab, à raison de 200 mg et de 100 mg, se sont avérés plus efficaces qu'un placebo et l'étanercept pour obtenir le score PASI 75 (soit respectivement 66 % et 61 %, comparativement à 6 % et 48 %;  $p \leq 0,001$  pour les deux groupes de sujets traités par tildrakizumab, comparativement au placebo;

$p < 0,0001$ , chez le groupe de sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg, comparativement à l'étanercept;  $p = 0,0010$  et chez le groupe de sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg, comparativement à l'étanercept). De plus, le traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg, s'est avéré plus efficace qu'un placebo et l'étanercept en ce qui a trait à la réponse selon le score for PGA (soit respectivement 59 % comparativement à 4 % et à 48 %,  $p < 0,0001$  chez les sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg, comparativement au placebo;  $p = 0,0031$ , chez les sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg, comparativement à l'étanercept), alors que le traitement par tildrakizumab, à raison de 100 mg, s'est avéré plus efficace qu'un placebo, sans toutefois être significativement différent au traitement par étanercept, quant à la réponse selon le score PGA (soit respectivement 55 %, comparativement à 4 % et à 48 %,  $p < 0,0001$  chez les sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg, comparativement au

	Tildrakizumab 200 mg (n = 308)	Tildrakizumab 100 mg (n = 309)	Placebo (n = 154)
<b>PASI 75</b>	<b>62 %</b>	<b>64 %</b>	<b>6 %</b>
% de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p)	56,6 % (49,6 à 62,8; $p < 0,0001$ )	58,0 % (51,0 à 64,1; $p < 0,0001$ )	S.O.
<b>PGA « éclaircie » ou « lésion minime »</b>	<b>59 %</b>	<b>58 %</b>	<b>7 %</b>
% de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p)	52,1 % (44,8 à 58,5; $p < 0,0001$ )	50,9 % (43,6 à 57,4; $p < 0,0001$ )	S.O.
<b>PASI 90</b>	<b>35 %</b>	<b>35 %</b>	<b>3 %</b>
% de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p)	32,9 % (26,8 à 38,8; $p < 0,0001$ )	32,1 % (25,9 à 38,0; $p < 0,0001$ )	S.O.
<b>PASI 100</b>	<b>14 %</b>	<b>14 %</b>	<b>1 %</b>
% de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p)	12,7 % (8,3 à 17,2; $p < 0,0001$ )	12,7 % (8,0 à 17,3; $p < 0,0001$ )	S.O.
<b>Score DLQI : 0 ou 1</b>	<b>44 %</b>	<b>42 %</b>	<b>5 %</b>
% de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p)	38,9 % (31,9 à 45,4; $p < 0,0001$ )	36,1 % (26,3 à 42,5; $p < 0,0001$ )	S.O.

L'ensemble du groupe de sujets ayant été analysés est composé de tous les patients assignés de façon aléatoire qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Les variations en % et les IC de 95 % ont été calculés avec la méthode Miettinen-Nurminen et stratifiés en fonction du poids corporel ( $\leq 90$  kg vs  $> 90$  kg) et de l'exposition antérieure à une thérapie biologique contre le psoriasis (oui ou non) avec des poids de taille d'échantillon. Les valeurs de p ont été calculées à l'aide du Cochran-Mantel-Haenszel et stratifiées selon la masse corporelle et l'exposition aux thérapies biologiques; les valeurs de p n'ont pas été rajustées en fonction de la multiplicité. La répartition des sujets qui n'ont pas obtenu une réponse au traitement a été prédéterminée et est indiquée pour toutes les données, à l'exception de l'IQDL, qui sont des données obtenues par observation. PASI = indice d'évaluation de l'étendue et de la gravité du psoriasis; S.A. = sans objet; PGA = évaluation globale par le médecin; DLQI = indice de la qualité de vie en dermatologie.

Figure 1. Paramètres d'efficacité primaires et secondaires à la 12<sup>e</sup> semaine dans la 1<sup>re</sup> partie de l'étude reSURFACE 1 (ensemble complet d'analyses); d'après Reich, et al, 2020

	Tildrakizumab 200 mg (n = 314)	Tildrakizumab 100 mg (n = 307)	Placebo (n = 156)	Étanercept (n = 313)
<b>PASI 75</b>	<b>66 %</b>	<b>61 %</b>	<b>6 %</b>	<b>48 %</b>
% de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p)	59,8 % (52,9 à 65,9; p<0,0001)	55,5 % (48,3 à 61,8; p<0,0001)	N.D.	N.D.
% de variation par rapport au Étanercept (IC à 95 %; valeur p)	17,4% (9,7 à 24,9; p<0,0001)	13,1 (5,3 à 20,7; p=0,001)	N.D.	N.D.
<b>PGA « éclaircie » ou « lésion minime »</b>	<b>59 %</b>	<b>55 %</b>	<b>4 %</b>	<b>48 %</b>
% de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p)	54,7 (47,9 à 60,8; p<0,0001)	50,2 (43,2 à 56,5; p<0,0001)	N.D.	N.D.
% de variation par rapport au Étanercept (IC à 95 %; valeur p)	11,7 (4,0 à 19,3; p=0,0031)	7,3 (-0,5 à 15,0; p=0,0663)	N.D.	N.D.
<b>PASI 90</b>	<b>37 %</b>	<b>39 %</b>	<b>1 %</b>	<b>21 %</b>
% de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p)	35,3 % (29,2 à 41,1; p<0,0001)	37,5 % (31,1 à 43,4; p<0,0001)	N.D.	N.D.
% de variation par rapport au Étanercept (IC à 95 %; valeur p)	15,2 % (8,3 à 22,1; p<0,0001)	17,4 % (10,3 à 24,4; p<0,0001)	N.D.	N.D.
<b>PASI 100</b>	<b>12 %</b>	<b>12 %</b>	<b>0</b>	<b>5 %</b>
% de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p)	11,7 % (7,8 à 16,0; p<0,0001)	12,4 % (8,5 à 16,6; p<0,0001)	N.D.	N.D.
% de variation par rapport au Étanercept (IC à 95 %; valeur p)	7,0 % (2,8 à 11,6; p=0,0014)	7,6 % (3,3 à 12,3; p=0,0006)	N.D.	N.D.
<b>DLQI</b>	<b>47 %</b>	<b>40 %</b>	<b>8 %</b>	<b>36 %</b>
% de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p)	39,3 % (31,8 à 46,1; p<0,0001)	32,1 % (24,5 à 39,1; p<0,0001)	N.D.	N.D.
% de variation par rapport au Étanercept (IC à 95 %; valeur p)	11,9 % (4,1 à 19,5; p=0,0029)	4,8 % (-2,9 à 12,5; p=0,2206)	N.D.	N.D.

L'ensemble du groupe de sujets ayant été analysés est composé de tous les patients assignés de façon aléatoire qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Les variations en % et les IC de 95 % ont été calculés avec la méthode Miettinen-Nurminen et stratifiés en fonction du poids corporel ( $\leq 90$  kg vs  $> 90$  kg) et de l'exposition antérieure à une thérapie biologique contre le psoriasis (oui ou non) avec des poids de taille d'échantillon. Les valeurs de p ont été calculées à l'aide du Cochran-Mantel-Haenszel et stratifiées selon la masse corporelle et l'exposition aux thérapies biologiques; les valeurs de p n'ont pas été rajustées en fonction de la multiplicité. La répartition des sujets qui n'ont pas obtenu une réponse au traitement a été prédéterminée et est indiquée pour toutes les données, à l'exception de l'IQDL, pour lequel les données obtenues par observation sont indiquées. PASI = indice d'évaluation de l'étendue et de la gravité du psoriasis; S.A. = sans objet; PGA = évaluation globale par le médecin; DLQI = indice de la qualité de vie en dermatologie.

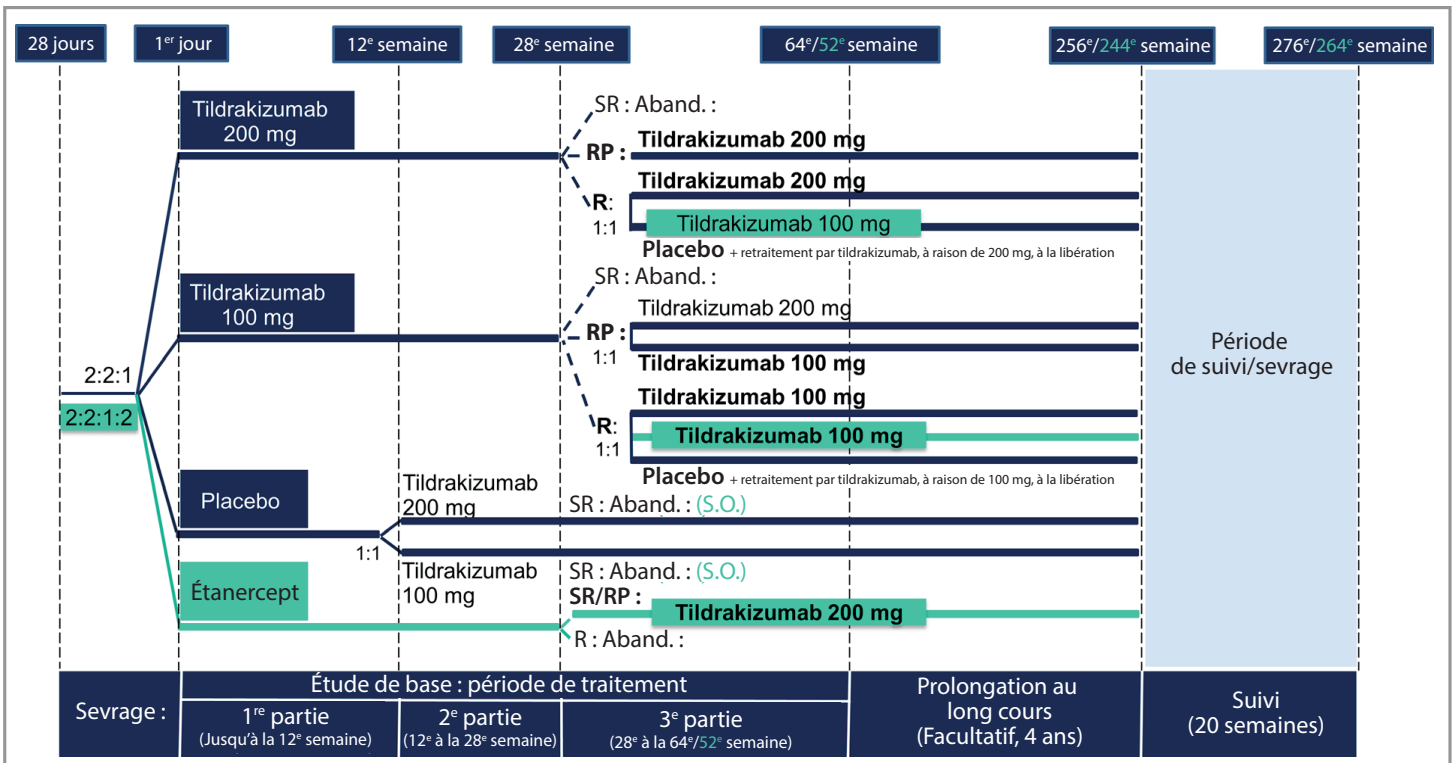
Figure 2. Paramètres d'efficacité primaires et secondaires à la 12<sup>e</sup> semaine dans la 1<sup>re</sup> partie de l'étude reSURFACE 2 (ensemble complet d'analyses); d'après Reich, et al, 2020

placebo; p = 0,0663 chez les sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg, comparativement au traitement par étanercept). Dans les deux études, une proportion plus élevée de sujets ayant reçu les deux doses de tildrakizumab ont obtenu les scores PASI 75, PASI 90 et PASI 100, ainsi qu'une réponse selon le score PGA et la mesure DLQI 0/1, à la 28<sup>e</sup> semaine, comparativement à la 12<sup>e</sup> semaine. De plus, une amélioration a été observée à la 12<sup>e</sup> semaine et à

la 28<sup>e</sup> semaine chez les sujets qui recevaient un placebo au départ, mais qui ont été répartis aléatoirement par la suite pour recevoir l'une ou l'autre des doses de tildrakizumab. Par ailleurs, ces sujets présentaient une réponse similaire à celle observée chez les sujets qui avaient reçu l'une ou l'autre des doses de tildrakizumab dès le départ (**Figures 1 et 2**).

En ce qui concerne l'innocuité, la manifestation indésirable ob-

servé le plus couramment dans les études reSURFACE 1 et reSURFACE 2 est la nasopharyngite<sup>4</sup>. La fréquence des manifestations indésirables graves était faible et similaire d'un groupe de sujets à l'autre. Un participant à l'étude reSURFACE 2 qui était traité par tildrakizumab, à raison de 100 mg, est décédé. Cette personne était atteinte de cardiomyopathie alcoolique éthylique et de stéatohépatite. La cause du décès n'a pas été déterminée. En ce qui a



Modélisation intégrée des essais reSURFACE 1 et reSURFACE 2. Les variations de modélisation entre les essais reSURFACE 2 et reSURFACE 1 sont indiquées en turquoise. Les groupes qui présentent un intérêt pour les analyses d'efficacité sont indiqués en gras. Aband. : abandon; RP : réponse partielle (résorption de la surface touchée par le psoriasis et de l'indice PASI d'évaluation de la gravité ( $\geq 50$  <  $75$ ); R : réponse (PASI  $\geq 75$ ); S.O. : sans objet; SR : sans réponse [PASI <  $50$  <  $50$ ]; d'après Reich, et al., 2020

trait aux manifestations indésirables présentant un intérêt particulier, comme les infections graves, les tumeurs malignes et les effets cardiaques indésirables majeurs, aucune différence significative n'a été observée d'un groupe de sujets à l'autre.

Les phases de prolongation au long cours des études pivots de phase III (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) ont évalué l'efficacité et l'innocuité des deux doses de tildrakizumab à la 148<sup>e</sup> semaine<sup>5</sup>. L'efficacité a été évaluée à la 28<sup>e</sup> semaine chez les sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg ou de 100 mg) qui avaient obtenu une réponse (PASI  $\geq 75$ ) ou une réponse partielle (PASI = 50 à < 75). Les sujets qui avaient obtenu une réponse ont par la suite continué à recevoir la dose de tildrakizumab qu'ils recevaient déjà (toutes les 12 semaines), alors que ceux qui avaient obtenu une réponse partielle ont continué de recevoir la dose de 200 mg, alors que la dose de ceux qui recevaient la dose de 100 mg au départ a

été augmentée graduellement à 200 mg. L'efficacité a également été évaluée à la 28<sup>e</sup> semaine chez les sujets traités par étanercept, à raison de 50 mg, qui avaient obtenu une réponse partielle ou n'avaient obtenu aucune réponse (PASI < 50) et qui ont été permutés par la suite (après une période de sevrage de 4 semaines) au traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg (à la 32<sup>e</sup> et à la 36<sup>e</sup> semaine, puis toutes les 12 semaines par la suite). L'innocuité a été évaluée chez tous les participants selon le traitement administré.

En utilisant la méthode NRI (répartition des sujets qui n'ont obtenu aucune réponse) pour tenir compte des données d'efficacité manquantes, les réponses aux scores PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à la 148<sup>e</sup> semaine sont les suivantes : soit respectivement 80 %, 60 % et 33 % des sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg; qui ont obtenu une réponse au traitement, 73 %, 54 %, et 29 %,

sujets traités par tildrakizumab, à raison 100 mg; qui ont obtenu une réponse au traitement; 47 %, 28 % et 13 % des sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg; qui ont obtenu une réponse partielle au traitement; 33 %, 25 %, et 10 %, des sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg; des sujets qui ont obtenu une réponse partielle au traitement et 67%, 44 et 15% des sujets traités par étanercept, à raison de 50 mg, qui ont obtenu une réponse partielle ou qui n'ont pas répondu au traitement<sup>5</sup>. En ce qui concerne l'innocuité, les taux d'abandon en raison d'un effet indésirable ou d'effets indésirables graves ajustés en fonction de l'exposition, comme les infections graves, les tumeurs malignes et les effets cardiaques indésirables majeurs, étaient faibles et comparables dans tous les groupes de sujets ayant reçu les traitements à l'étude, bien qu'une tendance plus forte ait été observée chez les sujets traités par étanercept, à raison de 50 mg. Au total, neuf décès



sont survenus au cours des 148 semaines de l'étude, mais aucun n'a été jugé lié au médicament par les chercheurs.

### Analyses a posteriori

Une analyse a posteriori des données sur l'efficacité provenant des études combinées des phases II et III (n = 2081) a révélé que le tildrakizumab, à raison de 200 mg (n = 708) et de 100 mg (n = 705) s'est avéré plus efficace qu'un placebo (n = 355) à la 12<sup>e</sup> semaine ( $p < 0,0001$ ) pour obtenir un score PASI 75 (soit respectivement 65 % et 62 %, comparativement à 6 %), un score PASI 90 (soit respectivement 37 % et 36 %, comparativement à 2 %), un score PASI 100 (soit respectivement 13 % et 13 %, comparativement à 1 %) et une réponse selon le score PGA 0/1 (soit respectivement 60 % et 57 %, comparativement à 6 %)<sup>6</sup>. La réponse au traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg (n = 581) et de 100 mg (n = 575), s'est intensifiée de la 12<sup>e</sup> à la 28<sup>e</sup> semaine quant à l'obtention du score PASI 75 (soit respectivement 8 % et 77 %), du score PASI 90 (soit respectivement 58 % et 54 %), du score PASI 100 (soit respectivement 29 % et 23 %) et la réponse selon le score PGA 0/1 (soit respectivement 70 % et 66 %). Le même ouvrage dévoile également les résultats d'analyses additionnelles par sous-groupes<sup>6</sup>. L'efficacité du traitement par tildrakizumab à la 12<sup>e</sup> semaine était plus grande chez les sujets dont le poids de référence était plus faible que chez ceux dont le poids de référence était plus élevé. De plus, la réponse au traitement par tildrakizumab était numériquement plus élevée à la 12<sup>e</sup> semaine avec une dose de 200 mg, comparativement à une dose de 100 mg, chez les sujets ayant un poids de référence plus élevé. La différence dans la proportion de sujets ayant obtenu un score PASI 75, un score PASI 90, un score PASI 100 et une réponse selon le score PGA 0/1 à la 12<sup>e</sup> semaine avec l'une ou l'autre des doses de tildrakizumab était significative par rapport aux

sujets ayant reçu un placebo pour tous les seuils de poids à l'étude. L'efficacité du tildrakizumab était également numériquement supérieure chez les sujets n'ayant jamais reçu auparavant un traitement par produits biologiques comparativement aux sujets ayant déjà reçu un traitement par produits biologiques. La différence n'était toutefois pas significative d'un point de vue statistique. Bien que l'obtention du score PASI 75 était semblable avec l'une ou l'autre des doses de tildrakizumab, par rapport au placebo, dans les deux groupes de sujets, comparativement à celles observées chez les sujets ayant déjà reçu des produits biologiques, l'obtention des scores PASI 90, PASI 100 et d'une réponse selon le score PGA 0/1 était généralement plus élevée chez les sujets qui n'avaient jamais reçu un traitement par produits biologiques auparavant – sauf que l'obtention du score PASI 100 était semblable chez les sujets ayant reçu une dose de 200 mg sans égard à l'exposition antérieure à des produits biologiques. Enfin, le score PASI, la réponse selon le score PGA et l'IMC au départ ne se sont pas révélés être des facteurs prédictifs de l'obtention d'un score PASI 90 à la 12<sup>e</sup> et à la 28<sup>e</sup> semaine chez les sujets traités par tildrakizumab, tandis que l'obtention d'un score PASI  $\geq 50$  à la 8<sup>e</sup> semaine chez les sujets traités par tildrakizumab était un facteur prédictif de l'obtention d'un score PASI  $\geq 90$  à la 12<sup>e</sup> et à la 28<sup>e</sup> semaine.

Une autre analyse a posteriori des études en phase III a évalué l'impact du poids corporel sur l'efficacité du traitement par tildrakizumab<sup>7</sup>. Les données ont été stratifiées par déciles pondéraux. À la 12<sup>e</sup> semaine, une légère amélioration du pourcentage médian selon le score PASI a été observée dans les déciles de faible poids : 87,4 %, 86,6 %, 83,6 %, 88,9 %, 81,5 %, 84,3 %, 83,1 %, 78,0 %, 76,7 % et 77,5 % (du décile inférieur au décile supérieur). À la 28<sup>e</sup> semaine, ces différences étaient toutefois nettement moins marquées :

91,6 %, 91,9 %, 92,6 %, 90,4 %, 91,1 %, 90,6 %, 91,2 %, 87,7 %, 87,0 % et 86,0 % (du décile inférieur au décile supérieur). La réponse au traitement s'est ensuite maintenue dans tous les déciles pondéraux par la suite : 100 %, 96,9 %, 96,9 %, 96,6 %, 96,6 %, 97,2 %, 95,3 %, 93,4 %, 93,5 % et 90,8 % (du décile inférieur au décile supérieur).

Une analyse a posteriori des données sur l'efficacité provenant des études en phase III (n = 1862), a étudié différents scénarios thérapeutiques, comme le maintien à long terme de la dose de tildrakizumab, l'interruption ou la réinstauration du traitement par tildrakizumab, l'ajustement de la dose de tildrakizumab et le passage de l'éta nercept au tildrakizumab<sup>8</sup>. Pour les sujets qui avaient obtenu une réponse partielle à la 28<sup>e</sup> semaine (PASI  $\geq 50$  à  $< 75$ ) et qui avaient toujours reçu la même dose de tildrakizumab, soit 100 mg ou 200 mg, du début à la fin de l'étude, le maintien de l'administration au long cours a permis à une plus grande proportion de sujets de répondre au traitement (PASI  $\geq 75$ ) au fil du temps. En outre, parmi les sujets qui ont fait une rechute après le retrait du traitement par tildrakizumab, à raison de 100 mg ou de 200 mg (défini comme une réduction de 50 % de la réponse maximale selon le score PASI), la réinstauration du traitement a permis à 86 % (tildrakizumab 100 mg) et 83 % (tildrakizumab 200 mg) des sujets d'obtenir le score PASI 75 à la 64<sup>e</sup> semaine, généralement dans les 12 semaines suivant la réinstauration du traitement. De plus, la réponse PASI 75 associée au traitement par tildrakizumab s'est intensifiée chez les sujets qui avaient obtenu une réponse partielle à la 28<sup>e</sup> semaine, lorsque la dose a été ajustée par la suite de 100 mg à 200 mg. Cette réponse est toutefois restée la même chez les sujets qui avaient répondu au traitement à la 28<sup>e</sup> semaine, lorsque la dose a été ajustée par la suite de 200 mg à 100 mg. Enfin,

dans le cas des sujets traités par étanercept au départ, à raison de 50 mg, qui ont été classés comme ayant obtenu une réponse partielle ou aucune réponse (PASI < 50) à la 28<sup>e</sup> semaine, le passage au traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg, a permis à une plus grande proportion de sujets de répondre au traitement (PASI ≥ 75) au fil du temps. Dans les quatre scénarios thérapeutiques ci-dessus, les réponses PASI 90, PASI 100 et PGA 0/1 concordaient généralement avec les résultats PASI 75.

Dans une autre analyse a posteriori des données d'efficacité obtenues dans le cadre des études pivots en phase III, les distributions des scores PASI au niveau des patients ont été utilisées pour étudier comment l'activité de la maladie variait dans le groupe de sujets à l'étude avant et après le traitement par tildrakizumab, à raison de 100 mg, (n = 616) et par placebo (n = 309)<sup>9</sup>. Le score PASI médian au départ était 17,9 chez les sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg.

À la 12<sup>e</sup> semaine, le score PASI médian était 2,9, avec un taux de réponse dichotomique PASI 90 de 37 %, tandis que 64 %, 51 % et 23 % ont respectivement obtenu un score PASI absolu < 5,0, < 3,0 et < 1,0. À la 28<sup>e</sup> semaine, le score PASI médian était 1,7, avec un taux de réponse dichotomique PASI 90 de 52 %, tandis que 75 %, 63 % et 38 % ont respectivement obtenu un score PASI absolu < 5,0, < 3,0 et < 1,0. Les scores DLQI et PASI ont été corrélés jusqu'à la 28<sup>e</sup> semaine (r = 0,51, p ≤ 0,0001). Cette étude a montré que l'évolution de l'activité de la maladie après le traitement était anticipée de manière plus fiable par les scores PASI absolus par rapport au pourcentage d'amélioration PASI, ce qui peut expliquer en partie les disparités entre l'efficacité observée dans le cadre des essais cliniques et l'efficacité réelle.

Plusieurs autres analyses a posteriori ont été réalisées. Celles-ci ont révélé que le traitement par le tildrakizumab entraînait une réduction rapide et progressive de l'atteinte au cuir chevelu, au visage et au cou, comme en témoigne la diminution des scores PASI<sup>10</sup>; la présence d'un syndrome métabolique préexistant n'a pas altéré l'efficacité, l'innocuité ou la survie au traitement par tildrakizumab<sup>11</sup>; le traitement par tildrakizumab a été bien toléré avec de faibles taux de manifestations indésirables graves, d'interruption du traitement due à une manifestation indésirable et de manifestations indésirables présentant un intérêt particulier<sup>12</sup>. Le traitement par tildrakizumab n'a pas été associé à un risque supplémentaire de candidose<sup>12</sup>, de maladie inflammatoire de l'intestin<sup>12,13</sup>, d'effets cardiaques indésirables majeurs,<sup>12,14</sup> de tumeur maligne<sup>12</sup> ou de suicide<sup>12</sup>. Les réactions au point d'injection associée au traitement par tildrakizumab ont été peu fréquentes (tildrakizumab, 200 mg : 4 %; tildrakizumab, 100 mg : 3 %)<sup>12</sup>; l'exposition au tildrakizumab n'a pas été associée à de nouveaux facteurs de risque concernant l'augmentation des taux d'avortements spontanés ou de malformations/anomalies congénitales<sup>15</sup>.

## Conclusion

Le traitement par tildrakizumab combine une efficacité soutenue, une posologie pratique et un profil d'innocuité favorable. Une amélioration de la qualité de vie a également été observée. Des données d'essais cliniques solides appuient l'utilisation de cet inhibiteur de l'IL-23 pour le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques, d'intensité modérée ou grave.

## References:

1. Tildrakizumab (Ilumya) Product Monograph. EMA.
2. Papp K, Thaci D, Reich K, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;173(4):930-939.
3. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390(10091):276-288.
4. Reich K, Warren RB, Iversen L, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):605-617.
5. Papp KA, Reich K, Blauvelt A, et al. Efficacy of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials at weeks 12 and 28. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(6):1098-1106.
6. Menter A, Draelos Z, Heim J, Parno J, Mendelsohn A, Rozzo S, Griffiths C. Impact of Body Weight on Efficacy of Tildrakizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-body-weight-on-efficacy-of-tildrakizumab-in-moderate-to-severe-plaque-psoriasis/>. Consulté le 12 septembre 2020.
7. Kimball AB, Papp KA, Reich K, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab for plaque psoriasis with continuous dosing, treatment interruption, dose adjustments and switching from etanercept: results from phase III studies. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1359-1368.
8. Gordon KB, Reich K, Crowley JJ, et al. Disease activity and treatment efficacy using patient-level Psoriasis Area and Severity Index scores from tildrakizumab phase 3 clinical trials. *J Dermatol Treat.* 2020; en ligne avant impression.
9. Menter MA, Murakawa GJ, Glover H, et al. Clearance of head and neck involvement in plaque psoriasis with tildrakizumab treatment in the phase 3 reSURFACE 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; en ligne avant impression.
10. Lebwohl MG, Leonardi CL, Mehta NN, et al. Tildrakizumab efficacy and safety are not altered by metabolic syndrome status in patients with psoriasis: Post hoc analysis of 2 phase 3 randomized controlled studies (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):519-522.
11. Blauvelt A, Reich K, Papp KA, et al. Safety of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomised controlled trials. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):615-622.
12. Gooderham M, Elewski BE, Pariser DM, et al. Incidence of serious gastrointestinal events among tildrakizumab-treated patients with psoriasis: letter to the editor. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(10):e350-e352.
13. Bissonnette R, Fernandez-Penas P, Puig L, et al. Incidence of cardiovascular events among tildrakizumab-treated patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled data from three large randomised clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(1):e21-e24.
14. Haycraft K, DiRuggiero D, Rozzo SJ, Mendelsohn AM, Bhutani T. Outcomes of pregnancies from the tildrakizumab phase I-III clinical development programme. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):184-186.

## À PROPOS DE L'AUTEUR

Parbeer Grewal, MD

Le Dr Grewal est directeur médical du Rejuvenation Dermatology and Aesthetics, situé au centre-ville d'Edmonton. Il est également professeur clinicien agrégé à la Division de dermatologie de l'Université de l'Alberta. Il a obtenu son diplôme de premier cycle à l'Université de l'Alberta et a aussi obtenu son doctorat en médecine et sa formation en dermatologie à l'Université de l'Alberta. Il est également médecin consultant pour l'hôpital de l'université d'Alberta, l'hôpital Royal Alexandra, l'hôpital des Sœurs grises et l'hôpital Misericordia. Le Dr Grewal a participé à plus de 60 essais de recherche clinique portant sur une multitude de maladies de la peau et de médicaments.

Le Dr Grewal siège également à de nombreux conseils consultatifs scientifiques nationaux et internationaux, est un éminent pair-examineur pour les revues médicales et a publié des articles de revues et des chapitres de livres en dermatologie.



## TILDRAKIZUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN SYNDROME MÉTABOLIQUE : UNE APPROCHE NOVATRICE

Le tildrakizumab est un anticorps IgG1 k humanisé et de haute affinité. Il cible l'interleukine 23 p19 pour traiter les patients atteints de psoriasis en plaques chronique<sup>1</sup>. En mars 2018, la FDA (l'office de réglementation des aliments et des médicaments aux États-Unis) a homologué l'utilisation de l'ILUMYATM (tildrakizumab-asmn) pour le traitement des adultes atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave qui sont des candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie. Ce traitement a également été homologué en Australie, au Japon et dans de nombreux pays européens. La dose recommandée d'ILUMYATM qui a été homologuée aux États-Unis est de 100 mg par injection sous-cutanée, aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines par la suite<sup>2</sup>. Au Canada, le tildrakizumab n'a pas encore été homologué pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave.

Le présent article étudie le cas fictif d'un patient qui pourrait être un bon candidat au traitement par tildrakizumab et fournit une justification sous-jacente au choix du traitement pas tildrakizumab dans ce scénario clinique.

Un homme de 39 ans, atteint de psoriasis de grave intensité, se présente à votre cabinet pour une nouvelle consultation. Il est atteint de psoriasis depuis 6 ans. Tous les traitements topiques et les traitements systémiques administrés par voie orale ont été des échecs. Ses antécédents médicaux sont significatifs, notamment l'obésité, l'hypertension et la tolérance au glucose à jeun. Les médicaments qu'il prend actuellement comprennent une multivitamine et un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine. Ses antécédents familiaux sont significatifs et comprennent notamment obésité, hypertension, diabète et infarctus du myocarde. Il se déplace assez fréquemment pour son travail et ne peut donc pas s'engager dans un programme de photothérapie. Dans le choix d'une thérapie biologique, la nouvelle classe d'agents anti-IL23p19 présente 10 caractéristiques cliniques distinctes qui pourraient s'avérer bénéfiques pour ce type de patient.

## Fréquence des injections et réactions au point d'injection

L'intervalle entre les injections est plus long avec des agents anti-IL23p19, comme le risankizumab et le tildrakizumab, et de agents anti-IL12/23, comme l'ustekinumab. Dans tous les cas, les doses sont administrées aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines par la suite<sup>2-4</sup>. De plus, les agents anti-IL23p19 ont une incidence plus faible de réactions au point d'injection (< 0,5 %) que les agents comme l'ixékizumab (7,7 à 10 % dans UNCOVER-3) et l'adalimumab<sup>5,6</sup>.

## Efficacité

Les agents anti-IL23p19 ont des taux élevés d'efficacité clinique et de durabilité. Dans reSURFACE 1 et reSURFACE 2, avec une dose de tildrakizumab, à raison de 100 mg, jusqu'à 64 % des patients ont obtenu un score PASI 75, 35 % un score PASI 90, 14 % un score PASI 100 et 59 % un score PGA (amélioration selon l'évaluation globale par le médecin) de 0 ou 1 à la 12e semaine après avoir reçu 2 doses du médicament<sup>7</sup>. Avec le temps, la durabilité des réponses au traitement par tildrakizumab demeure très stable, puisque la plupart des patients maintiennent leurs réponses et que d'autres atteignent un niveau encore plus élevé de clairance du psoriasis. À 148<sup>e</sup> semaine, 72,6 % des patients traités tildrakizumab, à raison d'une dose de 100 mg, ont obtenu un score PASI 75, alors que 53,8% ont obtenu un score PASI 90 et 28,9 % un score PASI 100. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec d'autres agents anti-IL23p19 et anti-IL17<sup>5</sup>.

## Effets cardiométaboliques

Les patients présentent un degré plus élevé d'obésité (RR = 1,8), hypertension (RR = 1,58), diabète (RR = 1,76) et de dyslipidémie (RR = 1,04 to 5,55)<sup>8</sup>. Le psoriasis grave peut aussi, de lui-même, peut conférer une augmentation de 6,2 % du risque absolu de développer des effets

cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM), par rapport à la population générale<sup>9</sup>. Tous ces facteurs combinés augmentent considérablement le risque d'effets cardiaques et cérébrovasculaires indésirables, ce qui est associé à une morbidité et une mortalité beaucoup plus importantes chez les patients atteints de psoriasis.

Le problème avec l'utilisation d'un traitement biologique dans ce groupe de patients est que le syndrome métabolique lui-même peut réduire la réponse du patient à ces agents biologiques, ce qui se traduit par des réponses PASI plus faibles et une plus grande défaillance à long terme du médicament<sup>10</sup>. Cependant, l'efficacité du traitement par tildrakizumab a été la même, sans égard à la présence d'un syndrome métabolique préexistant. Dans les études sur le tildrakizumab, les patients atteints du syndrome métabolique présentaient généralement un poids corporel, un IMC, et un risque de maladie cardiovasculaire et de diabète sucré plus élevés que les patients sans syndrome métabolique. L'efficacité des doses de 100 et 200 mg de tildrakizumab a été maintenue pendant les 148 semaines de l'étude, sans que l'on constate une réduction de la survie au médicament chez les patients atteints du syndrome métabolique<sup>11-14</sup>.

Des études récentes sur l'utilisation de la thérapie biologique ont cherché à élucider la relation entre la réduction de l'inflammation systémique et, par extension, l'atténuation des manifestations cardiométaboliques associées au psoriasis non traité. Les conclusions d'une étude qui ont été publiées récemment dans JAMA Cardiology, qui a suivi des patients atteints de psoriasis de 2013 à 2019, a analysé 134 patients (82 sous traitement biologique et 52 sous thérapie cutanée). Les chercheurs ont mesuré l'inflammation coronaire à l'aide de l'angiographie par tomodensitométrie pour évaluer l'indice de réduction de la masse grasse. Une plus grande amélioration des scores PASI a été

observée chez les patients sous traitement biologique. Par ailleurs, ces patients étaient les seuls à présenter une réduction du score CRP à haute sensibilité (HS-CRP), selon l'indice de réduction de la masse grasse<sup>15</sup>. D'autres résultats publiés en 2019 par Elbanawi, et al, portant sur 121 patients qui n'avaient jamais reçu de traitements biologiques au départ (89 traitements biologiques, 32 traitements topiques ou légers) et à 1 an de suivi, ont permis de constater une réduction de 5% de l'accumulation de plaque coronaire dans le groupe de sujets traités par agents biologiques<sup>16</sup>.

Un article publié récemment par Mehta (2019) fait état de baisses numériques cliniquement pertinentes du taux de glucose à jeun, des triglycérides et de la pression artérielle systolique au fil du temps, chez les patients traités par le tildrakizumab<sup>17</sup>. Une extrapolation prudente laisse entendre que l'utilisation au traitement par tildrakizumab pourrait être efficace, quel que soit le statut du syndrome métabolique sous-jacent. L'étude menée par Lebwohl, et al., (2020) est parvenue à une conclusion similaire après une analyse a posteriori des essais reSURFACE 1 et reSURFACE 2 qui indique que l'efficacité, l'innocuité et la survie médicamenteuse de tildrakizumab étaient comparables dans le traitement des patients atteints de psoriasis, sans égard au syndrome métabolique sous-jacent<sup>18</sup>.

Une étude présentée récemment dans le cadre du 28<sup>e</sup> congrès de l'Académie européenne de dermatologie et de vénéréologie (EADV) a illustré les avantages du tildrakizumab chez les patients atteints de psoriasis et d'un syndrome métabolique comorbide. En trois ans, une clairance cutanée de 75 à 100 % a été atteinte et maintenue de manière égale chez les patients avec, tout autant que chez ceux atteints d'un syndrome métabolique. Le syndrome métabolique est déterminé par une pression artérielle, un indice de masse corporelle

14 ou d'obésité et des taux de triglycérides ou de glucose élevés et un faible taux de cholestérol HDL<sup>19</sup>.

Dans reSURFACE 1, 69 % et 71 % des patients avec et sans syndrome métabolique avaient obtenu respectivement un score PASI 75, 42 % et 51 % des patients avec et sans syndrome métabolique avaient obtenu respectivement un score PASI 90, et 27 % et 23 % des patients avec et sans syndrome métabolique avaient obtenu respectivement un score PASI 100 à la 12<sup>e</sup> semaine.

Dans le resurfaçage, 2, 73 % et 79 % des 11 patients avaient obtenu respectivement le score PASI 75; 57 % et 60 % avaient obtenu respectivement le score PASI 90; et 34 % et 32 % avaient obtenu respectivement le score PASI 100 à la semaine 12<sup>5</sup>.

Dans le cas de notre patient fictif, on pourrait avoir confiance en l'utilisation d'un agent qui agit malgré la présence du syndrome métabolique et qui permet peut-être de réduire du même coup les facteurs de risque.

### Innocuité

Sur une période de 148 semaines de traitement, les taux de manifestations indésirables apparues en cours de traitement par tildrakizumab, à raison de 100 mg, par tildrakizumab, à raison de 200 mg, par placebo ou par étanercept étaient respectivement 35,2, 37,2, 148,6 et 148,6 manifestations par 100 années-patients. Les manifestations indésirables les plus fréquentes ont été la nasopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures, la grippe, la bronchite et la sinusite. Dans l'ensemble, les taux d'infections graves, de tumeurs malignes et d'effets cardiovasculaires indésirables majeurs associés au traitement par tildrakizumab ont été faibles sur une période de 148 semaines. Les manifestations indésirables étaient toutes comparables à celles associées au placebo et aucune nouvelle manifestation indésirable ou manifestation inattendue n'a été observée

concernant les infections à levure, l'exacerbation de la maladie intestinale inflammatoire, les idées ou comportements suicidaires ou tout autre manifestation indésirable émergente<sup>5</sup>.

### Récapitulatif

En conclusion, le traitement par tildrakizumab est efficace, durable et sans danger. Il est par ailleurs associé à une fréquence d'injection pratique. Des données solides laissent entendre que le traitement par le tildrakizumab est efficace chez les personnes atteintes d'un syndrome métabolique et qu'il peut réduire le risque de maladie métabolique elle-même, ce qui améliore l'issue du traitement pour les patients. Compte tenu de ces facteurs, notre patient pourrait grandement bénéficier d'un traitement par tildrakizumab.

### References:

1. Galluzzo, Marco, et al. "Tildrakizumab for treating psoriasis." *Expert opinion on biological therapy* 17.5 (2017): 645-657.
2. FDA product monograph tildrakizumab; [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761067s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761067s000lbl.pdf)
3. FDA product monograph ustekinumab; [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/761044lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761044lbl.pdf)
4. FDA product monography Risankizumab; [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761105s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761105s000lbl.pdf)
5. Reich, K., et al. "Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (re SURFACE 1 and re SURFACE 2) through 148 weeks." *British Journal of Dermatology* 182.3 (2020): 605-617.
6. Gordon KB et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2016; 375:345-356.
7. Reich, Kristian, et al. "Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials." *The Lancet* 390.10091 (2017): 276-288.
8. Puig, Lluís. "Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis." *International journal of molecular sciences* 19.1 (2018): 58.
9. Mehta, Nehal N., et al. "Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events." *The American journal of medicine* 124.8 (2011): 775-e1.

10. Jacobi, Arnd, Stephan J. Rustenbach, and Matthias Augustin. "Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis." *International journal of dermatology* 55.3 (2016): 296-302.

11. Gottlieb et al. "Effect of metabolic syndrome on efficacy and safety in patients with psoriasis treated with etanercept or tildrakizumab: Post hoc analysis of 2 phase 3 clinical studies (reSURFACE 1 and reSURFACE 2)"; Presented at the 28th European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) Congress, October 9-13, 2019, Madrid, Spain

12. Gottlieb et al. "Tildrakizumab Efficacy by Metabolic Syndrome Status in Psoriasis: Post Hoc Analysis of 3-Year Data from the Phase 3 reSURFACE 2 Study"; Presented at the 28th European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) Congress, October 9-13, 2019, Madrid, Spain

13. Lebwohl et al. "Relationship of Serum Glucose to Efficacy and Safety of Tildrakizumab Treatment for Psoriasis in Patients With and Without Metabolic Syndrome from reSURFACE 1 and reSURFACE 2"; Presented at the 28th European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) Congress, October 9-13, 2019, Madrid, Spain

14. Lebwohl et al. "Tildrakizumab Efficacy by Metabolic Syndrome Status in Psoriasis: Post Hoc Analysis of 3-Year Data from the Phase 3 reSURFACE 1 Study"; Presented at the 28th European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) Congress, October 9-13, 2019, Madrid, Spain

15. Dufour, Justine, et al. "Recent Advances in Evaluating Impact of Biologic Therapy for Moderate-Severe Psoriasis on Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque Formation." *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 24.2 (2020): 209-210.

16. Elnabawi, Youssef A., et al. "Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study." *Cardiovascular research* 115.4 (2019): 721-728.

17. Menter MA, Mehta NN, Lebwohl MG, et al. "The Effect of Tildrakizumab on Cardiometabolic Risk Factors in Psoriasis by Metabolic Syndrome Status: Post Hoc Analysis of Two Phase 3 Trials (ReSURFACE 1 and ReSURFACE 2)". *J Drugs Dermatol*. 2020;19(8):703-708. doi:10.36849/JDD.2020.5337

18. Lebwohl MG, Leonardi CL, Mehta NN, et al. Tildrakizumab efficacy and safety are not altered by metabolic syndrome status in patients with psoriasis: Post hoc analysis of 2 phase 3 randomized controlled studies (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):519-522.

19. Gottlieb, Alice B., and Frank Dann. "Comorbidities in patients with psoriasis." *The American journal of medicine* 122.12 (2009): 1150-e1.

The page features several decorative green diagonal lines of varying lengths and positions, creating a modern, geometric aesthetic. One line runs from the top-left towards the center, another from the top-right towards the center, and a third from the bottom-left towards the center. On the right side, there are two parallel lines running from the top-right towards the bottom-right.

**POUR VOUS INSCRIRE ET RECEVOIR  
LES PROCHAINS NUMÉROS DE  
L'ACTUALITÉ DERMATOLOGIQUE  
CANADA, VEUILLEZ VISITER LE SITE :  
[CANADIANDERMATOLOGYTODAY.COM](http://CANADIANDERMATOLOGYTODAY.COM)**

**SUPPLÉMENT  
SPÉCIAL  
D'ACTUALITÉ  
DERMATOLOGIQUE  
AU CANADA**

# **OBSERVATIONS ET PERSPECTIVES SUR LE TILDRAKIZUMAB**

**ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE POUR  
LES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS  
EN PLAQUES D'INTENSITÉ MODÉRÉE OU  
GRAVE : RECENSION FONDÉE SUR DES  
DONNÉES PROBANTES**

Alim R. Devani, MD, FRCPC  
Vimal H. Prajapati, MD, FRCPC

**TILDRAKIZUMAB CHEZ LES PATIENTS  
ATTEINTS D'UN SYNDROME  
MÉTABOLIQUE : UNE APPROCHE  
NOVATRICE**

Parbeer Grewal, MD